

②

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

②① Numéro de dépôt: **88400151.2**

⑤① Int. Cl.⁴: **A 61 M 1/16**
A 61 M 1/28, A 61 K 37/02.
A 61 K 31/195

②② Date de dépôt: **25.01.88**

⑤③ Priorité: **27.01.87 GR 870129**

⑤④ Date de publication de la demande:
10.08.88 Bulletin 88/32

⑤⑤ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB IT LI LU NL SE

⑦① Demandeur: **PIERRE FABRE MEDICAMENT**
125 rue de la Falsanderie
F-75116 Paris (FR)

⑦② Inventeur: **Yatzidis, Hippocrates**
Chatziyianni Mexi 3
Athènes (GR)

⑦④ Mandataire: **Ahner, Francis et al**
CABINET REGIMBEAU 26, avenue Kléber
F-75116 Paris (FR)

⑤⑥ **Solution pour dialyses et utilisation de peptides à base de glycine pour sa préparation.**

⑤⑦ **La présente invention concerne une solution pour dialyses à base d'ions bicarbonates comportant un peptide à base de glycine ainsi que l'utilisation de ce peptide pour la préparation d'une telle solution.**

Description

SOLUTION POUR DIALYSES ET UTILISATION DE PEPTIDES A BASE DE GLYCINE POUR SA PREPARATION.

La présente invention concerne une solution pour hémodialyse ou dialyse péritonéale.

La dialyse est utilisée comme méthode d'épuration extra-rénal pour combattre l'insuffisance rénale : le sang du malade, surchargé en catabolites (ou déchets) est mis en contact avec des solutions artificielles à travers une membrane.

De telles solutions artificielles doivent avoir une formule électrolytique se rapprochant le plus possible de celle du plasma normal et comportent, par exemple, des ions sodium, chlorure, potassium, calcium et/ou magnésium. A titre d'agent osmotique on utilise souvent le glucose. A titre d'agents tampons, on utilise les ions acétates, lactates et surtout les ions bicarbonates, ces derniers permettant de combattre l'acidose métabolique accompagnant fréquemment les insuffisances rénales.

Or, en présence d'acide lactique ou acétique et à un pH d'environ 5,5 les ions bicarbonates forment avec les ions calcium ou magnésium des complexes de la forme $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$ ou $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$.

Ces complexes sont solubles au départ, mais leur accumulation engendre une perte continue en dioxyde de carbone (CO_2) qui conduit à l'augmentation du pH.

Aussitôt que le pH est supérieur ou égal à environ 7,5, les complexes de calcium et de magnésium se transforment et précipitent sous la forme de carbonates (CaCO_3 ou MgCO_3) pratiquement insolubles.

Pour éviter ces précipitations, on a essayé de supprimer tous les ions bicarbonates et de ne conserver que les agents générant in vivo lesdits bicarbonates, tels que les ions acétates ou lactates.

La transformation de ces ions en bicarbonates n'est cependant pas totale : de plus, il s'ensuit une accumulation d'acétates ou de lactates qui contribue à l'augmentation de l'acidose du malade, l'apparition de troubles du métabolisme et des troubles hémodynamiques.

D'autres procédés ont été envisagés pour éviter la formation de carbonates insolubles :

- le barbotage continu de CO_2 dans la solution de dialyse, pour maintenir le pH en dessous de 7,5 et éviter ainsi la formation et la précipitation de carbonates de calcium ou de magnésium ;

- la préparation de solutions pour dialyse exemptes d'ions calcium et magnésium et l'administration intra-veineuse séparée et simultanée de ces ions ;

- la préparation de solutés séparés, dont l'un, alcalin, contient les bicarbonates et l'autre, acide, comporte le calcium et le magnésium, ces deux solutés étant mélangés au moment de la dialyse ;

- l'addition de complexants du calcium et du magnésium, susceptibles de prévenir leur précipitation.

Tous ces procédés sont non seulement longs, compliqués et dangereux, mais nécessitent aussi l'utilisation d'appareillages spécifiques et coûteux ; en outre, aucun de ces procédés ne conduit de façon certaine à l'élimination des précipités de carbonates dans l'appareil du rein artificiel ou dans la cavité péritonéale. Enfin l'application de tels procédés est particulièrement problématique dans le cas de la dialyse péritonéale continue ambulatoire qui nécessite environ 4 échanges par 24 heures, des dialysats stériles et des conditions rigoureusement aseptiques.

Pour surmonter tous les inconvénients de la technique antérieure, la présente invention propose une nouvelle solution aqueuse stable d'électrolytes pour dialyses à base d'ions bicarbonates et comportant un peptide à base de glycine tels que de la glycyglycine, ainsi que les tri-, tétra-, penta- et/ou hexaglycines. La solution pour dialyses de la présente invention comporte de préférence 5 à 100 mmoles/l de glycyglycine.

Un tel peptide confère à la solution pour dialyses une grande stabilité, grâce à un pH avoisinant le pH physiologique ($7,35 \pm 0,005$) lui conférant un pouvoir tampon ; le pH de la solution pour dialyses selon l'invention est compris entre 6,75 et 8,00 et est, de préférence, compris entre 7,10 et 7,60.

Outre le peptide à base de glycine, la solution de la présente invention comporte tous les constituants habituellement utilisés pour la préparation d'une solution pour dialyses : ces constituants peuvent notamment être choisis parmi les ions sodium, chlorure, potassium, calcium, magnésium, le glucose et/ou leurs mélanges mais d'autres constituants peuvent être utilisés tels que les ions sulfates ou citrates. Le pH et la stabilité de la solution de la présente invention dépendent, bien évidemment des quantités respectives de ses divers constituants et, en particulier, de la quantité de peptide à base de glycine qui est incorporée.

En outre, ce peptide s'est avéré jouer aussi le rôle d'agent osmotique et donc, sa quantité dans la solution de la présente invention est inversement proportionnelle à celle d'agent osmotique tel que le glucose.

C'est pourquoi, la présente invention concerne aussi les solutions pour dialyse ne comportant pas ou comportant peu de glucose.

Ce fait constitue un avantage majeur notamment dans le cas de la dialyse péritonéale continue où le glucose s'est révélé être un agent favorisant l'hyperglycémie du malade et donc l'artériosclérose.

La présente invention s'étend bien évidemment à l'utilisation de peptides à base de glycine, et notamment de glycyglycine pour la préparation de composition pour dialyse.

Selon la présente invention, il est aussi possible de préparer extemporanément une solution plus particulièrement destinée à l'hémodialyse et ce, à partir d'un mélange de poudres. C'est pourquoi la présente invention s'étend à l'utilisation d'un peptide à base de glycine sous forme de poudre pour la préparation extemporanée d'une telle solution. Les autres constituants de la solution sont dans ce cas introduits aussi sous forme de poudre.

Les tableaux suivants présentent des exemples de solutions selon la présente invention.

Ces solutions ont un formul él ctrolytiqu similaire à cell d s dialysats à base d lactate ou d'acétate, existant sur l marché.

Ces ex mples ne limitent aucunem nt la portée de la présente invention, étant entendu que toutes les solutions pour dialyse à base de bicarbonates et comportant de la glycylglycine et en particulier celles dont le pH est compris ntre 6,75 et 7,60 font partie intégrante de cette description.

En particulier, des études minutie s s entreprises dans le cadr de la présente invention ont motré que la substituti n des chlorures de calcium et de magnésium par des citrates de calcium et de magnésium est avantageuse et cliniquement efficace pour l'hémodialyse. Une telle substitution confère aux solutions de la présente invention, une résistance accrue aux processus éventuels de cristallisation de carbonates, et par conséquent, une stabilité accrue.

En outre, il s'est avéré qu'une légère diminution de la concentration en bicarbonates (par exemple à 30 mmol/l) et/ou une éventuelle augmentation de la concentration en glycylglycine contribuent à améliorer la stabilité des solutions de la présente invention et sont notamment utiles pour prévenir une éventuelle alcalose en dialyse péritonéale continue ambulatoire.

Le tableau 1 présente trois solutions (a-, b-, et c-) pour dialyses comportant 10 mmoles/l de glycylglycine ($C_4H_8N_2O_3$) et dont le pH est compris entre 7,30 et 7,40. Les trois solutions se distinguent par leur teneur en glucose ($C_6H_{12}O_6$). On les désigne respectivement a-, b- et c-selon que leur teneur en glucose est de 15, 25 et 42,5 g/l.

On peut conserver de telles solutions pour dialyses en poches plastiques et dans des conditions stériles. Ces solutions restent stables pendant plus de 18 mois.

Leur pH ne se modifie pas et leur teneur en ions calcium, magnésium et bicarbonates reste identique à lui-même pendant la durée de conservation. Ces solutions gardent leur limpidité ; aucun précipité de carbonates n'apparaît.

Le tableau 2 présente une solution pour dialyse dont le pH est compris entre 7,0 et 7,1 et qui comporte 50 mmol/l de glycylglycine. Cette solution sera désignée ci-après par la lettre d-. L'osmolalité de cette solution est d'environ 414,00.

La stabilité de cette solution est supérieure à 18 mois.

Des mesures in vitro prouvent qu'une telle solution pour dialyse augmente considérablement l'ultrafiltration de sorte qu'une seule dialyse par 24 heures (au lieu de quatre) pourrait suffire en cas de dialyse péritonéale continue ambulatoire.

Le tableau 3 présente une solution selon l'invention comportant 5 mmoles/l de glycylglycine, dont le pH est compris entre 7,45 et 7,55 et qui sera désignée ci-après par la lettre e-.

Une telle formulation n'est véritablement stable que pendant un mois mais présente une efficacité biologique particulièrement performante dans le cas de troubles circulatoires. Une telle formulation est plus particulièrement destinée à l'hémodialyse.

TABLEAU I

Composants	g/l	mmol/l							
		Na ⁺	Cl ⁻	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	HCO ₃ ⁻	C ₄ H ₈ N ₂ O ₃	
NaCl	5,9034	101,00	101,00						C ₆ H ₁₂ O ₆
NaHCO ₃	2,9403	35,00					35,00		
KCl	0,0745								
C ₄ H ₈ N ₂ O ₃	1,3212		1,00	1,00				10,00	
(CaCl ₂ , 2H ₂ O)	0,2572		3,50		1,75				
(MgCl ₂ , 6H ₂ O)	0,1016		1,00			0,50			
C ₆ H ₁₂ O ₆	a- 15,0000 b- 25,0000 c- 42,5000								83,25 138,75 236,00
		136,00	106,50	1,00	1,75	0,50	35,00	10,00	"

pH : 7,35 ± 0,05

mmol/l : a- 374,00
b- 429,50
c- 526,75

TABLEAU 2

Composants	mmol/l								
	g/l	Na ⁺	Cl ⁻	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	HCO ₃ ⁻	C ₄ H ₈ N ₂ O ₃	C ₆ H ₁₂ O ₆
NaCl	5,9034	101,00	101,00						
NaHCO ₃	2,9403	35,00					35,00		
KCl	0,0745		1,00	1,00					
C ₄ H ₈ N ₂ O ₃	6,6060							50,00	
(CaCl ₂ ·2H ₂ O)	0,2572		3,50		1,75				
(MgCl ₂ ·6H ₂ O)	0,1016		1,00			0,50			
C ₆ H ₁₂ O ₆	15,0000								83,25
		136,00	106,50	1,00	1,75	0,50	35,00	50,00	83,25

pH : 7,05 ± 0,05	mmol/l : d- 414,00
------------------	--------------------

TABLEAU 3

Substances	g/l	mmol/l					
		Na ⁺	Cl ⁻	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	C ₄ H ₈ N ₂ O ₃
NaCl	6,0495	103,50					
NaHCO ₃	2,9403	35,00	103,50				35,00
KCl	0,1118		1,50	1,50			
C ₄ H ₈ N ₂ O ₃	0,6606						5,00
(CaCl ₂ ·2H ₂ O)	0,2572		3,50		1,75		
(MgCl ₂ ·6H ₂ O)	0,1016		1,00			0,50	
		138,50	109,50	1,50	1,75	0,50	5,00
pH : 7,50 ± 0,05		mmol/l : e- 291,75					

Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée

EXEMPLE 1 :**Préparation des dialysats**

Chaque solution pour dialyse a été préparée par dilution de substances chimiques de bonne qualité dans de l'eau très pur produit par la méthode d'osmose inversée combinée et déminéralisation (Millipore/Milli-Q). (La Société Merck a fourni le chlorure de sodium, le bicarbonate de sodium, le chlorure de potassium, le chlorure de calcium dihydraté, le chlorure de magnésium hexahydraté. Le glucose anhydre provient de MALLINCKRODT. La glycylglycine ou diglycine provient de SERVA et la Société SIGMA a fourni la glycylglycylglycine ou triglycine).

Puis les dialysats a-, b-, c- et d- sont filtrés au moyen d'ultrafiltres stériles (PORTEX) et transférés dans des flacons ajustables rapidement, équipés de bouchons en caoutchouc étanches à l'air. Les flacons et bouchons sont stérilisés à 115°C pendant 3 heures. Ils sont stockés à une température ambiante comprise entre 10 et 40°C.

Le dialysat e- est stocké sans aucune précaution particulière à la température de la pièce et exposé à l'air.

EXEMPLE 2**Stabilité des dialysats****2.1. Méthodes**

Dans le but d'évaluer la stabilité des dialysats, on prélève, par aspiration, l'échantillon de manière aseptique et anaérobie (on place avec précaution la seringue au niveau de la surface de la solution se trouvant dans les flacons). Ce prélèvement est effectué à divers intervalles de temps et immédiatement après la préparation décrite à l'exemple 1.

Des études biochimiques sont effectuées immédiatement. On mesure le pH, la quantité d' HCO_3^- (Radiomètre, ABL-2), l'osmolalité (par détermination du point de congélation - Gonotec-Osmomat 030) la quantité de calcium et de magnésium par spectrophotométrie d'absorption (Perkin-Elmer 1370). La glycine et la glycylglycine sont dosées par une méthode modifiée à la ninhydrine, réalisée dans des échantillons respectivement hydrolysés (6 moles D^+HCl , 24 heures à 110°C) et non hydrolysés de dialysat.

La méthode est spécifique de la glycine libre, ne donnant aucune couleur pour les peptides à base de glycine.

2.2. Résultats

Les résultats remarquables obtenus sont exposés dans les tableaux suivants.

Les tableaux 4, 5 et 6 correspondent respectivement aux dialysats a-, b- et c-.

Le tableau 7 donne les résultats de stabilité du dialysat d-.

Le tableau 8 donne les résultats de stabilité du dialysat e-.

Tableau 4

Mois	mOsmol/kg	pH	mmol/l			Glycyl- glycine	Gly- cine
	Osmolalité		HCO ₃ ⁻	Ca ⁺	Mg ⁺		
0	372,0	7,30	32,8	1,76	0,50	10,00	-
1	370,0	7,32	33,0	1,77	0,51	9,89	-
2	374,0	7,29	33,0	1,74	0,52	10,05	-
3	376,5	7,31	32,4	1,72	0,50	9,95	-
4	375,0	7,28	33,2	1,76	0,48	10,00	-
5	371,5	7,30	32,5	1,72	0,54	10,05	-
6	376,0	7,34	32,0	1,77	0,50	10,00	-
7	376,6	7,30	31,8	1,69	0,50	9,92	-
8	370,0	7,28	33,0	1,75	0,51	10,00	-
9	374,0	7,31	32,2	1,75	0,49	9,88	-
10	370,0	7,33	32,4	1,72	0,48	10,02	-
11	375,0	7,30	33,0	1,76	0,52	9,90	-
12	371,5	7,31	32,0	1,72	0,50	9,95	-
13	373,0	7,33	33,5	1,76	0,50	9,90	-
14	372,0	7,30	31,5	1,72	0,53	10,00	-
15	370,0	7,28	32,5	1,75	0,51	10,00	-
16	376,0	7,31	34,0	1,77	0,50	10,00	-

Tableau 5

Mois	mOsmol/kg	pH	mmol/l			Glycyl- glycine	Gly- cine
	Osmolalité		HCO ₃ ⁻	Ca ⁺	Mg ⁺		
0	426,0	7,32	33,5	1,74	0,51	10,00	mal
1	430,0	7,30	32,5	1,76	0,50	9,92	-
2	425,0	7,27	32,0	1,72	0,50	10,00	-
3	426,0	7,33	31,8	1,77	0,52	9,95	-
4	430,0	7,31	32,2	1,75	0,49	10,05	-
5	418,0	7,30	33,0	1,73	0,50	10,02	-
6	425,0	7,29	32,0	1,76	0,50	9,96	-
7	424,0	7,28	32,5	1,71	0,51	10,00	-
8	425,0	7,32	32,0	1,76	0,49	10,00	-
9	430,0	7,32	31,8	1,72	0,51	10,00	-
10	423,0	7,30	32,4	1,72	0,48	9,95	-
11	430,0	7,32	33,0	1,74	0,52	10,05	-
12	425,0	7,30	32,0	1,76	0,50	10,00	-
13	428,0	7,29	33,2	1,77	0,51	9,88	-
14	430,0	7,32	33,0	1,74	0,49	9,98	-
15	416,0	7,30	32,0	1,73	0,51	10,05	-

Tableau 6

Mois	mOsmol/kg	pH	mmol/l			Glycyl- glycine	Gly- cine
	Osmolalité		HCO ₃ ⁻	Ca ⁺	Mg ⁺		
0	525,0	7,31	33,0	1,77	0,50	9,95	nul
1	528,0	7,30	32,8	1,75	0,50	10,05	"
2	531,0	7,28	32,5	1,72	0,50	10,00	"
3	520,0	7,28	32,0	1,77	0,48	10,00	"
4	423,0	7,28	32,5	1,75	0,51	9,98	"
5	531,0	7,29	32,3	1,76	0,52	9,95	"
6	514,0	7,30	31,8	1,74	0,50	9,95	"
7	517,0	7,31	32,0	1,75	0,50	10,05	"
8	530,0	7,30	32,5	1,72	0,48	10,00	"
9	523,0	7,28	32,0	1,74	0,49	10,00	"
10	521,0	7,30	32,0	1,72	0,50	10,05	"
11	532,0	7,31	32,6	1,76	0,52	9,90	"
12	531,0	7,29	32,0	1,74	0,50	9,92	"
13	516,0	7,31	31,8	1,75	0,50	9,98	"

Tableau 7

Mois	<u>mOsmol/kg</u>	pH	<u>mmol/l</u>			Glycyl- glycine	Gly- cine
	Osmolalité		HCO ₃ ⁻	Ca ⁺	Mg ⁺		
0	415,5	7,10	32,8	1,74	0,50	50,5	nul
1	412,0	7,04	32,5	1,75	0,51	50,2	"
2	410,0	7,08	33,0	1,77	0,50	51,0	"
3	412,0	7,05	32,0	1,74	0,48	49,0	"
4	410,0	7,07	33,0	1,73	0,49	50,5	"
5	420,0	7,10	32,8	1,72	0,48	50,0	"
6	413,0	7,05	33,0	1,74	0,50	50,0	"
7	417,0	7,02	31,8	1,77	0,52	48,9	"
8	420,0	7,00	32,0	1,73	0,50	50,3	"
9	414,0	7,04	31,8	1,77	0,48	51,0	"
10	412,0	7,08	32,4	1,72	0,50	50,6	"
11	416,0	7,10	32,8	1,75	0,51	49,8	"
12	411,0	7,05	33,0	1,77	0,51	49,0	"
13	416,0	7,10	32,8	1,73	0,50	50,2	"
14	412,0	7,05	33,0	1,72	0,49	49,0	"
15	417,0	7,05	33,2	1,76	0,52	51,0	"
16	412,0	7,04	32,5	1,78	0,50	51,2	"
17	412,0	7,10	32,0	1,80	0,50	49,6	"
18	417,0	7,06	32,8	1,76	0,51	49,5	"

Tableau 8

Jours	mOsmol/kg		mmol/l			Glycyl-glycine	Glycine
	Osmolalité	pH	HCO ₃ ⁻	Ca ⁺	Mg ⁺		
0	290,0	7,48	33,0	1,75	0,50	5,00	nul
1	288,0	7,43	32,8	1,72	0,49	4,96	"
2	282,0	7,48	33,5	1,75	0,50	5,05	"
3	287,0	7,58	32,2	1,70	0,45	4,98	"
4	286,0	7,65	31,8	1,68	0,42	5,03	"
5	285,0	7,70	30,0	1,50	0,40	5,00	"

Il s'est donc avéré que la glycylglycine permet de réaliser de véritables solutions tampons et d'assurer leur stabilité.

En effet, aucun changement appréciable du pH, des quantités en HCO₃, Ca, Mg et de l'osmolalité, n'a pu être détecté. La quantité de glycylglycine demeure inchangée.

La glycine n'apparaît pas dans les échantillons non hydrolysés des dialysats a-, b-, c- et d- pendant au moins un an.

Les peptides à base de glycine sont très résistants aux processus de dégradation. Leur température de décomposition est supérieure à 270°C.

Le dialysat e- est moins stable du fait que son pH, environ égal à 7,50, est proche de la valeur critique (comprise entre 7,55 et 7,60) qui favorise la formation de carbonates de calcium et de magnésium insolubles.

EXEMPLE 3

Dialysat péritonéale chez l'animal

3.1 Méthodes

Dans le but d'évaluer la capacité d'ultra-filtration du dialysat comportant du bicarbonate et des peptides à base de glycine, on effectue une perfusion directe dans la cavité péritonéale de lapins, de 40 ml/kg du dialysat

d- (1.5 % d glucose, 415 mosmol/kg).

On injecte aussi cette même quantité de dialysat dans lequel on a remplacé la diglycine (ou glycylglycine) par une quantité équimolaire de triglycine pour réaliser un essai supplémentaire (1.5 % de glucose, 415 mosmol/kg).

Le dialysat témoin utilisé est la solution Dianeal de la Société Travenol (2.27 % de glucose, 400 mosmol/kg).

La perfusion est réalisée chez 3 groupes séparés comportant chacun 4 lapins (d'environ 3 à 4 kg).

Après un temps de latence de 4 heures, les lapins sont sacrifiés et le liquide péritonéal est collecté avec précaution. La membrane péritonéale est étudiée sur les plans microscopique et histologique.

3.2. Résultats

Tous les animaux ont bien toléré la perfusion péritonéale du dialysat à base de bicarbonate et de di- ou de triglycine. Il ressort des études microscopiques et histologiques, qu'aucune inflammation du péritoine n'est apparue.

Le dialysat d- à base de bicarbonate et de glycylglycine a une osmolalité approximativement similaire à celle de la solution Dianeal de Travenol. Et, malgré le remplacement de molécules assez grosses de glucose de la solution Dianeal (180 daltons) par des molécules plus petites de diglycine du dialysat d- (132,12 daltons), le dialysat d- de la présente invention a permis une ultrafiltration presque égale à celle obtenue par la solution Dianeal, soit 7,40 versus 7,80 ml/kg pour le dialysat de l'invention versus la solution Dianeal.

En outre, le dialysat à base de bicarbonate et de triglycine produit significativement plus d'ultrafiltrat que la solution Dianeal, bien que les deux dialysats soient approximativement iso-osmotiques et que les tailles des molécules de glucose et de triglycine soient similaires (180 et 189,2 daltons respectivement).

Les quantités d'ultra-filtrat sont, en effet de 9,50 ml/kg versus 7,40 ml/kg pour les dialysats de l'invention et la solution Dianeal respectivement.

EXEMPLE 4

Hémodialyse chez l'homme

4.1. Méthodes

On évalue le cas de 4 patients, 2 hommes et 2 femmes âgés d'environ 40 à 65 ans, traités par hémodialyse avec une solution d'acétate standard (solution y-) pendant 2 à 4 ans et présentant, les 4 derniers mois, des effets secondaires importants : maux de tête, nausées, vomissements et hypotension.

On modifie le traitement de ces patients en utilisant le dialysat e- de la présente invention dans des conditions similaires à celles du traitement précédent : 3 fois par semaine pendant 4 heures (débit sanguin et du dialysat : 200 ml et 500 ml par minute, unité de cuprophane 1,0 m²).

L'hémodialyse est réalisée à l'aide de l'appareil RSP/Travenol.

La composition des dialysats e- et y- est approximativement similaire quant aux concentrations en calcium, sodium, potassium et magnésium. Les différences entre ces deux dialysats consistent notamment en ce que les 35 mmoles/l d'acétate (du dialysat y-) ont été remplacés par 35 mmoles/l de bicarbonates et 5 mmoles/l de diglycine (pour le dialysat e-).

Le contrôle biochimique est effectué une fois par semaine : au début de la dialyse, 1 heure après l'initiation, et immédiatement après la dialyse et ce, pendant 4 mois pour des patients traités respectivement par les dialysats y- et e-.

4.2. Résultats

Les patients hémodialysés ont bien toléré le dialysat e- à base de bicarbonate et de glycylglycine. Aucun effet secondaire n'a été noté : les incidents de maux de tête, vomissements, nausée et hypotension ont diminué progressivement puis complètement disparu à la fin du premier mois.

Le traitement au moyen du dialysat e- a donné une meilleure correction de l'acidose métabolique que le traitement au moyen du dialysat y-. Les résultats sont reproduits dans le tableau 9 suivant :

Tableau 9

Acétate (dialysat y-)			
	Début de la dialyse	1 heure	Après la dialyse
pH	7,340±0,045	7,350±0,037	7,380±0,058
HCO ₃	17,9±2,1	17,0±1,8	18,0±2,6
Bicarbonate-glycylglycine (dialysat e-)			
	Début de la dialyse	1 heure	Après la dialyse
pH	7,385±0,020	7,420±0,030	7,465±0,030
HCO ₃	20,5±2,0	24,9±1,2	27,3±1,6
P <	0,04	0,001	0,001

Une augmentation significative des valeurs de pH et HCO₃ a été obtenue pendant la dialyse à l'aide du dialysat e-, alors que durant la dialyse à l'aide du dialysat standard y- à base d'acétate, le pH a légèrement augmenté et la quantité d'HCO₃ est restée pratiquement inchangée.

Les valeurs en pCO₂ sont restées stables lors de la dialyse à l'aide de la solution e- alors qu'elles ont décroché lors de la dialyse à l'acétate, principalement 1 heure après l'initiation et l'après-dialyse.

On n'a noté aucune différence relative aux concentrations sanguines en pO₂, Na, Cl, K, P, Ca, Mg, urée et créatine entre la dialyse avec la solution e- et la dialyse à l'acétate (y-).

Les quantités de perfusion à la glycylglycine sont, pour l'hémodialyse comprises entre 24 et 32 g par dialyse (versus 100 l de dialysat) contenant 5 mmoles/l et, pour l'hémodialyse péritonéale continue ambulatoire, inférieures à 7,5 g/24 heures (en utilisant 8 échanges 1/4 de 2 litres par jour avec une concentration de 10 mmoles/litre).

De telles quantités perfusées sont non seulement sans danger, mais peuvent être aussi bénéfiques.

Les quatre patients traités depuis plus de quatre mois par le dialysat e- sont en excellent état.

Revendications

1. Solution aqueuse stable d'électrolytes pour dialyse à base d'ions bicarbonates caractérisée en ce qu'elle comporte un peptide à base de glycine.

2. Solution selon la revendication 1, caractérisée en ce que le peptide à base de glycine est choisi parmi les di-, tri-, tétra-, penta- et/ou hexa- glycine.

3. Solution selon la revendication 2, caractérisée en ce que le peptide à base de glycine est la glycylglycine.

4. Solution selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'elle comporte 5 à 100 mmoles/l de glycylglycine.

5. Solution selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que son pH est compris entre 6,75 et 8,00.

6. Solution selon la revendication 5, caractérisée en ce que son pH est compris entre 7,10 et 7,60.

7. Solution selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comporte des ions choisis parmi les ions sodium, potassium, calcium, chlorure, magnésium et/ou leurs mélanges.

8. Solution selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comporte du glucose.

9. Utilisation d'un peptide à base de glycine pour la préparation d'une solution pour dialyses.

- 10 Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le peptide est la glycylglycine.
11. Utilisation d'un peptide à base de glycine sous forme de poudre pour la préparation extemporanée d'une solution selon l'une des revendications 1 à 8 plus particulièrement destinée à l'hémodialyse.
12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que les ions constitutifs de la solution pour hémodialyse sont aussi introduits sous forme de poudre lors de la préparation extemporanée.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Aq. electrolyte soln. contg. bicarbonate and glycine based peptide - to improve stability, used in haemodialysis and peritoneal analysis

Patent Assignee: (FABR) FABRE P SA

Author (Inventor): YATZIDIS H

Number of Patents: 006

Number of Countries: 014

Patent Family:

CC Number	Kind	Date	Week
EP 277868	A	880810	8832 (Basic)
JP 63214263	A	880906	8841
US 4959175	A	900925	9041
EP 277868	B1	920520	9221
DE 3871169	G	920625	9227
ES 2039283	T3	930916	9342

Priority Data (CC No Date): GR 129 (870127)

Applications (CC,No,Date): EP 88400151 (880125); EP 88400151 (880125); JP 8814359 (880125); US 147424 (880125); EP 88400151 (880125); DE 3871169 (880125); EP 88400151 (880125)

Language: French

EP and/or WO Cited Patents: 1.Jnl.Ref; A3...9051; EP 218900; No-SR.Pub; US 4339433; WO 8701286

Designated States

(Regional): AT; BE; CH; DE; ES; FR; GB; IT; LI; LU; NL; SE

Filing Details: ES2039283 Based on EP 277868

Abstract (Basic): EP 277868

Stable aq. soln. of electrolytes for dialysis, based on bicarbonate ions, also includes a glycine-based peptide (I). Also new are powder compsns. for making such solns. (I) is (Gly)_n (n =2-6), esp. glycylglycine (Ia) at 5-100 mM. The soln. has pH 6.75-8, esp. 7.1-7.6, and may also include (a) Na, K, Ca, chloride and/or Mg and (b) glucose.

USE/ADVANTAGE - The soln. is used for haemodialysis and peritoneal dialysis. (I) gives a very stable soln. since pH is buffered close to the physiological value, and also acts as an osmotic agent, partic. as a (partial) replacement for glucose (which can cause hyperglycaemia and arteriosclerosis). @ (15pp Dwg.No.0/0)@

Abstract (US): 9041 US 4959175

Stabilisation of aq. dialysis solns. of electrolytes including bicarbonate ions comprises incorporating a peptide (I) based on glycine and chosen from di- to hexaglycine. (I) is incorporated in an amt. sufficient to prevent the pptn. of carbonates. Pref. (I) is added in powder form at the time of use.

Pref. (I) is glycylglycine in a concn. of 5-100 mmol./b. of soln. Pref. the pH of the soln. is 6.75-8.00, esp. 7.10-7.60.

USE - For haemodialysis and peritoneal dialysis. @(6pp)@

Abstract (DE): 9227 DE 3871169 G

Stable aq. soln. of electrolytes for dialysis, based on bicarbonate ions, also includes a glycine-based peptide (I). Also new are powder compsns. for making such solns. (I) is (Gly)_n (n=2-6), esp. glycylglycine (Ia) at 5-100 mM. The soln. has pH 6.75-8, esp. 7.1-7.6, and may also include (a) Na, K, Ca, chloride and/or Mg and (b) glucose.

USE/ADVANTAGE - The soln. is used for haemodialysis and peritoneal dialysis. (I) gives a very stable soln. since pH is buffered close to the physiological value, and also acts as an osmotic agent, partic. as a (partial) replacement for glucose (which can cause hyperglycaemia and arteriosclerosis).

File Segment: CPI

Derwent Class: B05; J01; P34;

Int Pat Class: A61K-031/19; A61K-031/195; A61K-033/06; A61K-037/02;

A61M-001/16; A61M-001/28

Manual Codes (CPI/A-N): B04-C01A; B04-C01B; B05-C04; B10-B02J; B11-C08D3; B12-M07; B12-M11G; J01-C03B1; J03-B

Chemical Fragment Codes (M1):

03 H1 H100 H181 J0 J011 J1 J171 M280 M311 M321 M342 M349 M381 M391
M423 M430 M510 M520 M530 M540 M620 M782 M903 M904 Q620 R023 R036 V902
V911 V912 V921

Chemical Fragment Codes (M2):

01 A111 A940 C101 C106 C108 C530 C730 C801 C802 C805 C807 M411 M430
M782 M903 M904 M910 Q620 R023 R036 R01151-M

02 H1 H100 H181 J0 J012 J013 J1 J171 J3 J371 J372 M280 M311 M322 M323
M342 M349 M381 M392 M393 M416 M430 M620 M782 M903 M904 Q620 R023 R036
V902 V911 V921 8832-08701-M

03 8832-08701-M

04 A212 A220 A940 C101 C106 C108 C530 C730 C801 C802 C805 C807 M411
M430 M782 M903 M904 Q620 R023 R036 8832-08702-M

Derwent Registry Numbers: 1151-U
